

Al signor prof. Foni. In omaggio rispetto dell'A

Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa della R. Università
di Torino, diretto dal prof. ANGELO CECONI

B 9 13

CONSIDERAZIONI

SULLA

Presenza del bacillo di Eberth nel sangue

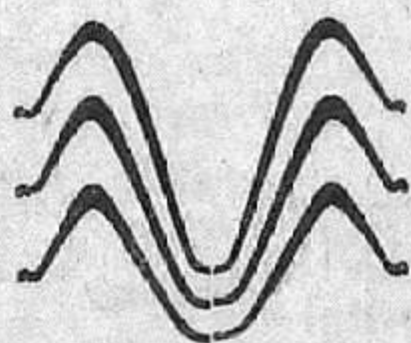
durante il decorso dell'ileotifo ed in convalescenza

inverte. L. m. m.
Chlorin m.

Dottor Carlo Gennari

assistente

Estratto dalla *Riforma Medica*. Anno XXIII, num. 41



NAPOLI

TIPOGRAFIA DELLA RIFORMA MEDICA

Largo de' Bianchi, nn. 1 a 6

1907

Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa della R. Università
di Torino, diretto dal prof. ANGELO CECONI

CONSIDERAZIONI

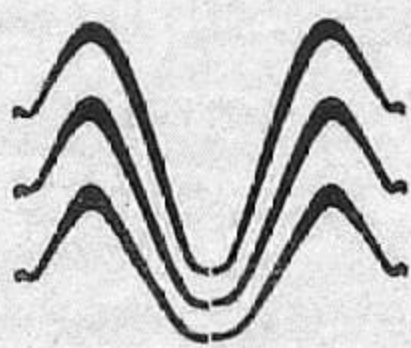
SULLA

Presenza del bacillo di Eberth nel sangue durante il decorso dell'ileotifo ed in convalescenza

Dottor Carlo Gennari

assistente

Estratto dalla *Riforma Medica*. Anno XXIII, num. 41



NAPOLI

TIPOGRAFIA DELLA RIFORMA MEDICA

Largo de' Bianchi, nn. 1 a 6

1907



Le presenti ricerche, le quali in parte vennero esposte in una nota preventiva avevano lo scopo di controllare il valore del nuovo metodo del C o n r a d i per la coltura del bacillo di E b e r t h dal sangue e di indagare fin dove esso poteva rispondere nell'interpretazione di parecchie manifestazioni cliniche che nell'ileotifo non sono ancora ben definite.

Il C o n r a d i fondandosi sopra alcune proprietà della bile, quale è quella di impedire la coagulazione del sangue per mezzo degli acidi glico- e taurocolico (S a m s o n H i m m e l s t y e r n a); di esercitare la sua proprietà colloidale diminuendo l'azione battericida del siero (C o n r a d i); e soprattutto di costituire un buon terreno nutritizio per il bacillo di E b e r t h (F r ä n k e l, K r a u s e, D r i g a l s k i); pensò di adoperare la bile come mezzo di coltura del sangue dei tifosi, ed i risultati da lui ottenuti e quelli conseguiti di poi dagli altri ricercatori sono tali da fare riconoscere al nuovo metodo una vera superiorità sopra gli altri finora in uso.

Il metodo del C o n r a d i consiste essenzialmente in questo: si scioglie nella bile pura di vitello peptone e glicerina nella proporzione di 90 cc. di bile, 10 cc. di glicerina e gr. 10 di peptone: si ripartisce la miscela in tubi d'assaggio in dose di 2 a 3 cc.: si sterilizza per 1½ ora a 100°. In questo liquido si coltiva il sangue nella proporzione di 1/3 di sangue e 2/3 di liquido colturale. La coltura si lascia in termostato a 37° e dopo 20 o 24 ore se ne prelevano alcune gocce, si stendono sopra una

piastra di agar tornasolato D r i g a l s k i - C o n r a d i la quale viene pure mantenuta in termostato.

Dopo 16 o 18 ore se il risultato sarà positivo si potranno osservare sulla piastra delle piccole colonie caratteristiche nelle quali si identificherà il bacillo di E b e r t h coi soliti metodi. Se il primo trapianto rimase negativo conviene ripeterne un secondo dopo 36 o 48 ore, poichè non raramente succede che il bacillo si sviluppi dal sangue soltanto dopo questo periodo di tempo e talora anche più tardi.

Il mezzo culturale di C o n r a d i venne alquanto modificato dal K a y s e r, il quale adopera la bile pura ed in proporzioni maggiori (5 cc. di bile cui si aggiunge 2,5 cc. di sangue). Il M a y e r s t e i n a sua volta lo modificò ancora, facendo una soluzione di sali biliari, cioè glicocolato e taurocolato di soda preparati e posti in commercio e coltiva il sangue in questa soluzione. Per conto mio non ho esperienza sul valore di queste varie modificazioni nè ho creduto doverle praticare avendomi il liquido di coltura proposto dal C o n r a d i corrisposto sempre ottimamente.

Quanto alla presa del sangue invece che dal lobulo dell'orecchio o dal polpastrello (come propone il C o n r a d i) la eseguii della vena del braccio con un agocannula. E ciò per parecchi motivi: anzitutto per quanto siano accurate le cautele usate nella disinfezione della pelle, è troppo facile che il sangue che vi scorre sopra si inquinì di altri microrganismi i quali ostacolano la differenziazione del bacillo del tifo; in secondo luogo osservai che in parecchi casi occorrono discrete quantità di sangue per ottenere un risultato positivo; quantità tali che non molto facilmente si possono ottenere con una semplice puntura al lobulo dell'orecchio od al polpastrello.

Mi attenni perciò al consiglio del K a y s e r, mescolando 2,5 cc. di sangue con 5 cc. di bile peptonata; anzi alcune volte usai anche delle proporzioni maggiori avendo nettamente osservato che soltanto con grandi quantità di sangue potevo in taluni casi ottenere dei risultati positivi.

Dopo la 20^a o la 24^a ora eseguivo il trapianto della

coltura tanto sopra una piastra di agar Drigalski-Conradi, quanto in un tubo di brodo semplice. Questa particolarità di metodo mi offrì dei veri vantaggi: sia perchè lo sviluppo in brodo è molto più rapido e manifesto che non sulla piastra di agar, per la quale occorrono quasi sempre oltre 24 ore, perchè le colonie siano nettamente visibili, senza contare che la loro identificazione non si può compiere se non per un successivo trapianto in brodo; sia perchè succede alcune volte (allorchè il bacillo si trova in scarsa quantità nel sangue e poco vitale) che lo sviluppo sia così lento e così tardo in agar da farci pensare ad un risultato negativo mentre che l'intorbidamento purchè leggiero del brodo ci avverte della presenza dei bacilli i quali possono con successivi passaggi essere riattivati ed identificati.

L'identificazione dei bacilli veniva eseguita con vari metodi culturali (brodo di Demel, agar tornasolato, latte ecc.) e soprattutto per mezzo della prova dell'agglutinazione. Adoperavo un siero di tifo il quale agglutinava oltre l'1:500 il tifo campione e non consideravo la reazione positiva se non quando avveniva almeno nella proporzione dell'1:100.

I casi da me studiati sommano complessivamente a 21. In 12 le osservazioni vennero iniziate fra la 5^a e la 10^a giornata e proseguite per tutto il decorso della malattia. Le colture erano ripetute parecchie volte in ciascun periodo della malattia, ed ottenni i seguenti risultati: La coltura del sangue fra la 5^a e la 10^a giornata fu positiva in 11 casi su 12. In uno solo fu negativa e tale rimase per tutto il decorso (tifo leggero) sebbene la reazione agglutinante fosse positiva all'1:500.

Nel decorso successivo la coltura fu positiva fino ai primi giorni della defervescenza in 4 casi: fino alla convalescenza in 2 casi.

Negli altri 4 casi fu positiva ancora nel periodo della convalescenza a completo sfebbramento e precisamente da 4 fino a 10 giorni dello sfebbramento completo. In 1 caso ad esito mortale la coltura fu positiva fino alla morte, quantunque, come ricorderò in appresso, l'andamento cli-

nico ed il reperto necroscopico abbiano rilevato essere il processo tifico esaurito da almeno 15 giorni.

Gli altri 9 casi furono esaminati soltanto durante la convalescenza ed in questi il risultato fu positivo per la batteriemia eberthiana in 4 casi a distanza rispettivamente di 4, di 6, di 12 e di 14 giorni dal completo sfebbramento.

Altri particolari riguardanti i singoli casi verranno accennati nell'esposizione della presente memoria.

I risultati che io ho ottenuto vengono anzitutto a confermare la facilità e la sicurezza con cui si riesce con questo nuovo metodo a coltivare il bacillo eberthiano dal sangue: fatto oramai assodato dalle grandi statistiche di precedenti osservatori. Invero K a y s e r e B r i o n esaminarono complessivamente 266 casi ed ottennero nei casi medi, gravi e gravissimi risultato positivo nel 100 °/o dei casi, nella prima settimana di malattia: l'87 °/o nei casi leggeri.

S t h ü l e r n sopra 96 casi ebbe la media del 95 °/o nella prima settimana.

Z e i d l e r su 50 ammalati pure il 100 °/o nella prima settimana.

C o n r a d i sopra 28 casi: 22 volte.

La costanza assoluta con cui la batteriemia tifica è posta in evidenza nella prima settimana di malattia (a datare dal 2° giorno di febbre C o n r a d i, K a y s e r) anche quando la reazione di G r u e b e r - W i d a l non è ancora manifesta (C o n r a d i, K a y s e r, S t h ü l e r n), conferisce dunque a questo nuovo metodo una indiscutibile superiorità diagnostica di fronte a tutti gli altri mezzi che sono adoperati per la diagnosi di ileotifo, superiorità avvalorata dalla facile applicazione pratica del metodo e dalla sua semplice e rapida esecuzione.

Ma il punto più importante delle mie ricerche e sul quale ho in special modo rivolto la mia attenzione, si è il fatto di aver notato con una certa frequenza la persistenza della batteriemia eberthiana nei periodi avanzati della malattia ed in epoca già inoltrata della convalescenza. Non mi risulta dalle ricerche dei precedenti osservatori (fatte con questo metodo) che ciascun caso sia

stato metodicamente seguito fino a convalescenza inoltrata. Dalla statistica del K a y s e r la quale è la più numerosa, appare che il numero dei risultati positivi incomincerebbe a scemare nella seconda settimana e precisamente: in 2^a settimana si avrebbe soltanto il 60 °/o di risultati positivi sopra 57 casi; in 3^a settimana sopra 37 casi il 48 °/o; nella 4^a e 5^a sopra 15 casi il 33 °/o.

Il C o n r a d i cita 2 casi nei quali riscontrò la presenza del bacillo in periodo di convalescenza: affatto recentemente il K a y s e r ne cita pure 2 casi (*Munch. Med. Woch.*, num. 22, 1907). Dalle mie osservazioni posso dedurre che in linea generale nei casi gravi la batteriemia persiste per tutto il periodo della defervescenza ed in molti casi anche in convalescenza: il limite estremo fu di 15 giorni dal completo sfebbramento. Nei casi leggeri e intendo per leggeri quelli che decorrono con sintomi molto miti pur essendo la durata della malattia non sensibilmente diversa dalla comune i bacilli si riscontrano fino alla fine della seconda settimana, e si sviluppano tardivamente soltanto dopo 2-3 giorni: all'inizio della defervescenza nel maggior numero dei casi non si coltivano più. Però come dissi non è a considerarsi questa come una distinzione assoluta, perchè anche in casi leggeri (2 casi) riscontrai il bacillo ancora circolante dopo 4 e 6 giorni di completo sfebbramento, ed in 1 caso fino alla fine della defervescenza.

Certo non è molto agevole trovare una spiegazione sicura di un comportamento tanto diverso da caso a caso. Forse essa è data dai risultati che trovo indicati in un lavoro di K u t s c h e r il quale avrebbe dimostrato che le batteriolisine compaiono specialmente nella convalescenza dell'infezione; che variano a seconda della gravità di essa, e presentano oscillazioni individuali che dipendono dal fatto che non ogni organismo si trova in condizioni di produrre la stessa quantità di sostanze immunizzanti.

I fatti clinici mi sembrano confermare che i tifosi, che superarono un tifo grave, o quelli che per altre cause ancora prima di cadere nell'infezione tifosa erano in condizioni di diminuita resistenza organica offrono le migliori condizioni per la sopravvivenza prolungata del

germe nel sangue. Conferma di ciò è anche il fatto che il sovrapporsi di un'altra infezione alla tifosa può mantenere a lungo il bacillo vivo e virulento nel sangue anche quando il processo tifico sia per sè stesso esaurito. Ebbi occasione di osservare un caso assai dimostrativo al riguardo.

Una ragazza d'anni 18 venne accolta in clinica affetta da un tifo gravissimo; con temperature elevate, intensa tachicardia, estesi fatti bronchiali. La coltura del sangue rilevò la presenza del bacillo di Eberth molto vitale e con abbondante sviluppo.

Il decorso fu grave, per estrema debolezza del polso, complicazioni polmonari, enterorragie, ascessi: tuttavia verso la 30^a giornata la febbre si fece remittente, si ebbe un accenno al miglioramento tanto che si sperava prossima la convalescenza. Se non che dopo una settimana circa si ebbe nuova e forte ripresa della febbre, gravi sintomi da parte del cuore, sintomi cerebrali e morte in 53^a giornata. La coltura del sangue più volte replicata, si manifestò positiva fino alla fine.

La necropsia mise in evidenza i segni di ulcere tifose quasi completamente deterse alla fine dell'ileo; la milza in via di rigenerazione, e con questo una caseosi antica dell'utero con tubercolosi recente sul peritoneo, sulle pleure e nel polmone.

Il reperto necroscopico dimostrò adunque in modo assoluto che il processo tifico era per sè stesso esaurito da oltre 12 giorni, mentre la batteriemia venne mantenuta attiva dal risvegliarsi del processo tubercolare già esistente, e contribuì certamente ad aggravare i sintomi e ad accelerare la fine: questo caso assume clinicamente non dubbia importanza inquantochè la persistenza prolungata della febbre con concomitante batteriemia tifica, non basta a sostenere la diagnosi di reinfezione tifica, ma ci dovrà sempre far pensare alla possibilità dello svolgersi di un processo infettivo diverso.

Ora, sembrerebbe a tutta prima che la continuità della setticemia eberthiana in piena convalescenza valga a darci la spiegazione di parecchi fatti che sono più specialmente legati a questo periodo: voglio dire delle ricadute, delle recrudescenze, degli ascessi, delle flebiti, delle

orchiti, strumiti ecc. che possono avvenire in un'epoca anche relativamente molto lontana dalla convalescenza. Tuttavia se essa può rischiarare in molti casi la patogenesi, non vale però a spiegarli tutti. Anzitutto non si può affermare che in tutti quei casi nei quali il bacillo di *E b e r t h* persiste in convalescenza, insorgono delle complicazioni, poichè anzi in molti di essi questa proseguì il suo corso regolare.

In un solo caso osservai una ricaduta: dopo 4 giorni di completa apiressia, mentre il bacillo era ancora molto abbondante nel sangue, la febbre risalì rapidamente a 39° e si ebbe un periodo febbrile di altri 10 giorni. Osservai più frequentemente rialzi rapidi di temperatura causati da una semplice emozione, da un disordine dietetico, e che ebbero una durata breve da 1 a 2 giorni; dopo i quali la convalescenza proseguì regolarmente. Ma di fronte a questi fatti positivi ne stanno altri negativi: casi, cioè, in cui osservai le stesse recrudescenze febbrili, mentre le colture del sangue più volte ripetute, rimasero sempre negative, e casi ancora in cui la coltura fu positiva soltanto nel momento del rialzo febbrile mentre fu negativa prima e dopo. Così, in una ammalata convalescente di una tifoide grave e complicata, il bacillo rimase presente nel sangue fino alla 10^a giornata di convalescenza (LV^a di malattia); verso la LXXX^a giornata di malattia si ripete la coltura che è negativa; il giorno seguente rialzo febbrile a 38°: coltura positiva: dopo 2 giorni temperatura normale; coltura negativa. Ora, questo fatto del ripresentarsi del bacillo in circolo nei rialzi febbrili che avvengono durante la convalescenza, e che venne rilevato anche dal *S c h o t t m ü l l e r* potrebbe essere spiegato in due modi: o che il bacillo del tifo può rimanere in circolo in quantità così scarsa e così poco vitale, da non potersi mettere in evidenza coi nostri attuali mezzi, oppure, ciò che è più probabile, il bacillo del tifo può passare e moltiplicarsi nel sangue con grande rapidità, e con altrettanta prontezza scomparire, presentando delle vere *poussées* accompagnate da un rialzo più o meno accentuato della temperatura.

Del resto questo è un fatto comune a tutte le setti-

cemie nel novero delle quali deve oggidì trovare il suo posto anche l'infezione tifosa.

Perciò la determinazione delle complicate metatifoidee che sono con ogni probabilità dovute al bacillo del tifo, non sarebbe necessariamente legata alla presenza costante del bacillo nel sangue, ma bensì ad un suo passaggio anche rapido attraverso di esso, allorchè esiste vitale in qualche recesso dell'organismo.

E che tale passaggio si effettui in realtà lo provano i fatti sopra ricordati, non che gli altri numerosi registrati dell'osservazione clinica di ascessi, di orchiti ecc. nel cui pus venne coltivato il bacillo del tifo in coltura pura. Che poi il bacillo del tifo possa restare vivente nell'organismo per lungo tempo (mesi ed anni) anche inoffensivo è cosa ormai assodato (*bacillen-träger*).

Venne dimostrato che il bacillo può riscontrarsi nelle feci in un periodo molto inoltrato della convalescenza; venne riscontrato anche nelle feci in individui sani. Interessanti sono ancora le osservazioni di F ö r s t e r e K a y s e r i quali nella bile di 7 cadaveri di persone che avevano sofferto il tifo ottennero in coltura pura il bacillo del tifo: non che le osservazioni di B l u m e n t h a l, e di D e h l e r i quali in parecchi casi di cistite calcolosa in persone che non ebbero il tifo riscontrarono il bacillo di E b e r t h in coltura pura. Questi « portatori di bacilli del tifo » hanno in sè la continua minaccia di una riaccensione dell'infezione e rappresentano un vero e continuo pericolo per gli altri, come D e h l e r ebbe occasione di dimostrare in modo evidente.

Quale significato ottenne dunque in patologia la presenza del bacillo di E b e r t h nel sangue dei convalescenti di ileotifo?

Dalle considerazioni su esposte fin quì il fatto deve essere considerato come l'espressione di una minore resistenza e di una minore potenza battericida dell'organismo che ne è affetto, donde ne consegua una importante deduzione clinica: che cioè tali individui si trovano in pericolo assai più prossimo e più manifesto di complicazioni, le quali per cause anche lievi potranno condurre a conseguenze gravi. Inoltre viene con ciò sempre più confermato il nuovo concetto patogenetico dell'infezione

tifosa, considerata come una setticemia. L'essersi riscontrati dei casi di tifo senza lesioni intestinali, ma con bacillo circolante nel sangue; il fatto ancora che in seconda giornata di malattia, quando le lesioni intestinali non sono peranco determinate, il bacillo è circolante nel sangue (C o n r a d i); ed infine la presenza del bacillo nel sangue nella convalescenza, allorchè le lesioni intestinali sono esaurite: tutto dimostra che realmente l'infezione si svolge nel sangue, ed acquista sempre più valore l'ipotesi (già emessa dal S a n a r e l l i) che nel tifo si tratti di una infezione primitiva del sangue penetrata dalle tonsille come pensano B r i o n e K a y s e r o per altra parte con localizzazione secondaria nell'intestino. Del resto comunque sia la porta d'entrata del bacillo eberthiano, o le tonsille, o l'intestino stesso od altra via, è certo il fatto che esso penetra tosto nel sangue e quivi si mantiene per tutto il decorso dell'infezione comportandosi in modo molto analogo alle comuni setticemie.

Molto probabilmente alla persistenza del bacillo nel sangue fu dovuta la lunga durata di un caso di tifo descritto dal M e n d e s tifo che persistette per oltre 116 giorni col successivo svolgersi delle lesioni dall'intestino al crasso, con parecchi intervalli di completa apiressia.

Ulteriori osservazioni potranno meglio elucidare questo punto interessante.

Venendo ad altra parte delle mie osservazioni voglio accennare ancora alla possibilità che durante l'infezioni tifosa si possa riscontrare in circolo anche il bacillo coli. La letteratura clinica non è molto ricca al riguardo, anzi dirò di avere trovato accennato il fatto appena dal K o l l e.

Un caso mio fu assai interessante sotto questo punto di vista.

Una donna d'anni 38 entrò in Clinica trovandosi in XI^a giornata di un tifo grave. Nel giorno d'entrata stesso venne colta da intensi brividi, prolungati, accompagnati da una temperatura altissima che salì a 41°. Si seppe anche che tali brividi si erano ripetuti nel giorno antecedente; tanto che si fu in dubbio sulla diagnosi di ileo-tifo. La cultura del sangue praticata in quel momento rilevò lo sviluppo abbondante di bacilli poco mobili, che

arrossavano la tintura di tornasole. che sviluppavano indolo, coagulavano il latte, aventi cioè tutti i caratteri del bacillo coli. In cultura su piastra di agar Drigalski-Conradi si misero in evidenza anche delle colonie di tifo. Il bacillo coli isolato non veniva agglutinato dal siero di altri tifosi e veniva debolmente agglutinato (1:50) dal siero della paziente. Due giorni dopo si replicò la coltura: i brividi non erano più ricomparsi, e la temperatura era intorno ai 39°.

Questa seconda volta la coltura rivelò soltanto il bacillo del tifo, reperto che fu costante nell'ulteriore decorso della malattia. Nel caso nostro la coliemia deve verosimilmente riferirsi ad un rapido riassorbimento in circolo dalle ulcere intestinali del bacillo coli: assorbimento che fu seguito dal moltiplicarsi del bacillo stesso in circolo, fatto a cui va probabilmente attribuito l'intenso innalzamento della temperatura ed i brividi forti che presentò la nostra paziente. Ad ogni modo il soggiorno in circolo del bacillo coli fu breve. Non sembra del resto molto facile l'invasione del bacillo coli nel sangue circolante: prova ne sia il fatto che in parecchi casi in cui l'infezione era senza dubbio da attribuirsi al bacillo coli, (N o t h n a g e l V.III.3) esso non venne riscontrato nel sangue circolante durante la vita, e soltanto lo si rinvenne nel sangue del cadavere. Sembra a molti che il bacillo coli entri in circolo soltanto nei periodi agonali o premortali; tuttavia il caso mio non deporrebbe in questo senso.

Senza dubbio sarebbe cosa assai importante lo stabilire la sintomatologia clinica di queste invasioni da coli, ed è da sperare che cogli attuali metodi di cultura più facili e più sicuri se ne possa arricchire la letteratura. Non mi pare quindi inopportuno di accennare qui ad un caso di coliemia da ascesso del fegato manifestatasi pure con brividi intensi e forte rialzo della temperatura. Un uomo d'anni 59 entrò in Clinica il 7 giugno 1907. Due anni prima soffersse di una malattia febbrile di lunga durata con intensa diarrea, che egli qualificava come ileotifo. Da 15 giorni accusò dolori improvvisi al ventre e febbre accompagnata da brividi: e comparve nello stesso tempo una leggera tinta itterica delle sclerotiche e della pelle. Entrato in Clinica, si rilevò la esistenza dell'itte-

rizia, l'addome meteoritico, molto dolente la fossa iliaca destra; e febbre fra i 39° e $39^{\circ},6$. L'ittero nei seguenti giorni andò rapidamente aumentando di intensità, con tutti i segni dell'ittero grave.

La febbre presentò il carattere di febbre fortemente remittente, con un massimo giornaliero di $40^{\circ},2$ ed un minimo di $37,3-37,5$. Intensi brividi si presentarono nelle ore della notte.

La prima coltura del sangue fatta il giorno 8 giugno (2° di entrata) dopo un forte brivido e con temperatura a 40° , rilevò la presenza del bacillo coli in coltura pura; questo bacillo non era agglutinato da altri sieri e veniva agglutinato all' 1:100 dal siero del malato.

La reazione del Widal si presentò ripetutamente negativa in diluizione dell' 1:50 e dell' 1:100. Una seconda coltura praticata dopo tre giorni dalla prima, fu negativa: positivo fu invece il reperto della 3^a coltura fatta in 6^a giornata di degenza due giorni prima della morte del paziente. Questa coltura rilevò ancora la presenza del bacillo coli. Dalla necropsia risultò trattarsi di una peritiflite di data abbastanza remota con infiltrazione nei tessuti circostanti, e presenza di piccoli ascessi: inoltre una epatite suppurata con formazione di ascessi multipli ed estesi del fegato.

La coltura praticata del pus della peritiflite e degli ascessi epatici, ci diede il bacillo coli in coltura pura.

Ancora qualche considerazione. Sembra logico il chiedersi se dalle culture ottenute in un periodo così precoce della malattia non si possano trarre dei dati prognostici sul decorso ulteriore della stessa. Le varie ricerche non appoggiano le conclusioni a cui erano venuti precedenti osservatori, i quali vollero vedere nella batteriemia l'espressione della gravità dell'infezione. La batteriemia non esprime altro che l'infezione stessa, ed è legata tanto alle forme gravi, come alle leggiere.

Inoltre, già *a priori*, non si dovrà attendere alcun dato sicuro dalle modificazioni culturali e morfologiche che possono presentare i bacilli ottenuti dal sangue, essendo che le ricerche sperimentali dimostrano ampiamente che tanto la mobilità quanto le modificazioni morfologiche (forme allungate, filamentose, a cocchi) non sono

per nulla legate alla virulenza dei bacilli stessi. Nelle mie ricerche ebbi più volte a constatare questi fatti: in periodo di convalescenza isolai dei bacilli mobilissimi, nel periodo di acme isolai talora dei bacilli molto poco mobili, sebbene le culture fossero state praticate dal sangue anche col metodo del C a s t e l l a n i, che io ho eseguito molto spesso contemporaneamente alla coltura nella bile essendo appunto caduto nel dubbio che la diminuzione della mobilità e della virulenza fosse dovuta ad un'azione deleteria della bile sui bacilli stessi.

Parve inoltre a S c h o t t m ü l l e r, R o l l y che la gravità dell'infezione fosse in rapporto col numero dei bacilli circolanti, e colla loro rapidità ed intensità di sviluppo. Se questo concetto però sembra appoggiato dal fatto che nei tifi che decorrono a forma leggera la coltura si presenta fin dall'inizio poco vitale e lo sviluppo si compie tardivamente (2^a o 3^a giornata) come constatai in molti casi, tuttavia non si può nulla di realmente assoluto concludere per la prognosi, poichè da una parte complicazioni anche gravi possono insorgere in un tifo ad inizio ed a decorso leggero, e d'altra parte non sono rare le forme che s'iniziano con sintomi gravi, febbre elevata, intensa batteriemia, e che passano poi rapidamente alla convalescenza.

Risultati parimenti negativi mi diede la prova sugli animali, che ho metodicamente eseguita in ogni singolo caso.

È noto quanto sia variabile la virulenza del bacillo del tifo di fronte agli animali da esperimento. Ora raramente sono riuscito ad uccidere la cavia od il coniglio con iniezioni endovenose o peritoneali di culture di bacilli isolati dal sangue di tifosi all'inizio della malattia, fossero forme gravissime o leggere.

Le dosi iniettate erano talora molto cospicue (fino a 10 cc. di coltura di brodo di 24 ore). Si osservava soltanto un grave deperimento dell'animale, il quale sopravviveva. La morte avveniva nelle 24 ore soltanto dopo 1 o 2 passaggi da coniglio a coniglio o da cavia a cavia.

In due casi ottenni la morte del coniglio in 72 ore, coll'iniezione endovenosa di cultura isolata in un convalescente, e dal sangue del cuore coltivai il bacillo del

tifo in cultura pura, molto virulento per il coniglio. In un altro caso ottenni la morte della cavia coll' iniezione endoperitoneale di cultura in brodo di un tifoso grave nel periodo dell'acme, alla dose di 5 cc.

In definitiva, dalla coltura del sangue nulla si può trarre che possa darci un criterio per la prognosi dell' infezione tifosa.

Infine, voglio far parola di un fatto emesso ultimamente da un autore russo, lo Sthulera, a proposito della reazione del Widal. Questo autore avrebbe riscontrato che la batteriemia è in rapporto inverso coll' intensità dell'agglutinazione, e quando il potere agglutinante del siero ha il valore dell' 1:500, non esisterebbe più la batteriemia. Le mie ricerche depongono decisamente contro tale affermazione. In tutti i casi ho eseguito la prova del Gruber-Widal stabilendone il limite massimo. Trovai dei casi con batteriemia intensa il cui siero agglutinava il tifo campione all' 1:3000; mentre altri casi in cui il potere agglutinante era di 1:100, 1:200 non presentavano batteriemia. Neppure ho potuto osservare un rapporto fra la batteriemia ed il potere agglutinante del siero nel decorso dello stesso caso. Cito alcune cifre: I. tifo grave. V. giornata Widal + 1:1000 coltura positiva. XI. giornata. W. + 1:3000. Coltura positiva, convalescenza. W. + 1:1200. Coltura negativa.

II. Tifo leggero. VI giornata Widal + 1:2000. Coltura positiva.

XV. giornata. W. + 1:2000. Coltura negativa.

XX. giornata. W. + 1:1000. Coltura negativa.

Si osservano variazioni del potere agglutinante mentre la cultura rimane sempre positiva e collo stesso potere agglutinante la coltura può esser positiva, e negativa nello stesso caso. Questi fatti non hanno bisogno di ulteriore commento, essendo riconosciuto dai numerosi lavori sull'argomento che il potere agglutinante non corrisponde punto al potere immunizzante dell'organismo, ma esprime semplicemente l' infezione di detto organismo del bacillo del tifo.

CONCLUSIONI. — 1° Il metodo del Conradi per la coltura del sangue del bacillo del tifo presenta una indiscutibile superiorità sopra i metodi antecedentemente

adooperati, sia per semplicità di esecuzione e per attendibilità dei risultati.

2° Nei tifosi il bacillo di E b e r t h si trova nel sangue circolante fin dall'inizio dell'infezione, e vi può rimanere fino a convalescenza inoltrata. Il limite entro cui scompare il bacillo dal sangue è variabile, non sempre in rapporto colla gravità dell'infezione.

3° Il sovrapporsi di un'altra infezione al tifo può mantenere la batteriemia tifosa per lungo tempo, anche quando il processo tifico per sè stesso è esaurito.

4° In casi rari si può avere nel sangue contemporaneamente la presenza del bacillo di E b e r t h e del coli.

5° Dalla coltura del sangue non si può trarre alcun dato prognostico circa il decorso ulteriore dell'infezione.

Mi è grato rivolgere i miei sentiti ringraziamenti al prof. C e c o n i, direttore di questo Istituto, per avermi consigliato e guidato in queste mie ricerche.

BIBLIOGRAFIA.

G e n n a r i C a r l o. Sulla presenza del bacillo di E b e r t h nel sangue dei convalescenti di ileotifo (Nota preventiva). *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, num. 27, 1907.—C o n r a d i. Ein Verfahren zum Nachweis der Typhuserreger im Blut. *Deutsch. Med. Woch.* num. 2, 1906.—K a y s e r. Ueber die einfache Gallenröhre als Anreicherungsmedium und die Bacteriologie des Blutes bei Typhus sowie Paratyphus. *Münchener Med. Woch.* num. 17, 1906.—M a y e r s t e i n. *Muench. Med. Woch.* num. 44, 1906.—H e i n r i c h K a y s e r. Zur Technik der Blutanreicherung mittels der Typhusgallenröhre. *Muench. Med. Woch.* num. 22, 1907.—B r i o n u n d K a y s e r. Neuere klinische-Bacteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. *Deuts. Archiv. für klinische Med.* Bd. 85, 8, 525.—S t ü h l e r n. Zur Frage der abdominal-typhösen Bakteriämie in Verbindung mit der Intensität der Agglutinationsfähigkeit des Blüterserums im Verlauf des Abdominaltyphus. *Russki Wratsch.* 1907, num. 10.—Z e i d l e r. Zur Frage der abdominal-typhösen Bakteriämie, *Russki Wratsch.* 1907, num. 10.—K a y s e r. Weiteres über die Verwendung der Typhusgallenröhre zur Blutkultur. *Muench. Med. Woch.*, num. 40, 1906.—K u t s c h e r. Ueber die spezifischen Blutveränderungen bei Typhusreconvaleszenten, im besonders bei Anghorigen der Schutztruppe.—S c h ö t t m ü l l e r. Zur Pathogenese des Typhus abdominalis. *Muench. Med. Woch.* 1902, num. 38.—J ü r g e n s. Ueber typhusähnliche Erkrankungen. *Deut. Mediz. Woch.* num. 1-2, 1907.—K a y s e r. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt 1907, XXV, 1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905.—M e m l i n g e r. Le bacille d'Eberth dans l'intestin des sujets sains.

Annales de l'Institut Pasteur 1897 e *Presse méd.*, num. 53, 1906.—
Cler e Ferrazzi. Sulla presenza del bacillo di Eberth
nelle feci di individui sani. *Scritti Medici in onore di C. Boz-*
zolo 1904.—Forster-Kayser. Ueber des Vorkommen von
Typhusbacillen in der Galle von Typhuskranken und Typhus-
bacillenträgern. *Muench. Med. Woch.* 1905, num. 31. *Med. klinik.*
1905, num. 48.—Dehler. Zur Behandlung der Typhusbazil-
lenträger. *München. med. Woch.*, 1907, num. 16. — Brion et
Kayser. Die nosologische Stellung des Symptomkomplexes
Abdominaltyphus. *Deut. Archiv. f. klin med.* Bd. 85, p. 552.—
Mendes. Un caso di ileotifo anormalmente prolungato. *Poli-*
clinico, 1906. — Kolle und Heitsch. Die experimentelle
Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. Berlin 1906. —
Nothnagel. Specielle Pathologie und Therapie, v. III, 3.
Die Septischen Erkrankungen von Lenhartz, pag. 301. —
Stadelmann und Wolff Eisner. Ueber Typhus und
Kolisepsis und über Thyphus als Endotoxinkrankheit. *Muench.*
med. Woch. num. 24-25. 1907.—Carlo Marchese. La ri-
cerca del bacillo d'Eberth nel sangue dei tifosi in rapporto
alla prognosi. *Gazz. degli Osp. e delle Clin.* num. 12, 1907. —
Rolly. Zur Diagnose des Typhus Abdominalis. *Muench. Med.*
Woch., num, 24, 1904.

